2 – Hấp thu thuốc

Mục tiêu

1. Pt đặc điểm hấp thu tại niêm mạc dạ dày, ruột non, trực tràng, niêm mạc dưới lưỡi và các đường tiêm, qua da, hô hấp. Pt ưu nhược điểm của các đường đưa thuốc trên.

2. Tb khái niệm, công thức tính, phân loại, ý nghĩa và các yếu tố ảnh hưởng tới sinh khả dụng của thuốc. Tính toán được các thông số dược động học cơ bản.

I. Quá trình hấp thu

- Hấp thu là sự xâm nhập của thuốc từ nơi đưa thuốc vào vòng tuần hoàn chung của cơ thể.

- Dựa vào đặc điểm hấp thu, có thể chia thuốc thành 3 nhóm:

+ Nhóm 1: Không có sự hấp thu: Tiêm trực tiếp vào vòng tuần hoàn chung: Tiêm IV, tiêm động mạch

+ Nhóm 2: Cần có sự hấp thu: Uống, đặt dưới lưỡi, đặt trực tràng, tiêm bắp, tiêm dưới da, hệ trị liệu qua da, thuốc dùng đường hô hấp với tác dụng toàn thân…

+ Nhóm 3: Không cần hấp thu: Bôi ngoài da, tiêm vào "đích" (tủy sống, khớp, tim…)…

1. Hấp thu thuốc qua đường tiêu hóa.

1.1. Qua đường đặt dưới lưỡi

- Tác dụng: Tại chỗ/toàn thân.

- Đặc điểm: Niêm mạc mỏng, tưới máu nhiều, pH~6 → Thuốc khuếch tán trực tiếp vào hệ mao mạch vào tuần hoàn chung (khuếch tán thụ động.

- Ưu điểm: Thuốc hấp thu nhanh, tránh phá hủy/đường tiêu hóa, không bị chuyển hóa bước 1 ở gan.

- Hạn chế: Thuốc giữ lâu trong miệng gây khó chịu => Không dùng với thuốc có mùi vị khó chịu, dễ kích ứng niêm mạc; Liều dùng phải nhỏ.

- Áp dụng:

+ Dạng bào chế: Viêm ngậm, nhai, xịt.

+ Dược chất:

- Cần phát huy tác dụng nhanh.
- Bị phân hủy nhiều bởi hiệu ứng qua gan lần đầu.
- Bị dịch vị phá hủy.
- Liều sử dụng thấp.

Vd: Thuốc chống đau thắt ngực (nitrat), thuốc hạ huyết áp (nifedipin), estradiol.

1.2. Qua đường uống

a. Các vị trí và đặc điểm hấp thu

- Dạ dày:

+ Cơ chế hấp thu: khuếch tán thụ động, pH 1-3 => Chỉ thuốc có bản chất acid mới được hấp thu.

+ Thời gian lưu ngắn, diện tích tiếp xúc ít, tốc độ tưới máu ít, niêm mạc dạ dày chủ yếu là niêm mạc tiết, khe hở giữa các tế bào biểu mô hẹp => Thuốc ít được hấp thu tại dạ dày.

- Ruột non: Là nơi hấp thu chủ yếu của thuốc do:

+ Cơ chế hấp thu: nhiều, nhiều phương thức v/chuyển, dải pH rộng từ acid-kiềm, có nhiều chất mang.

+ Thời gian lưu dài, diện tích tiếp xúc lớn, mức độ tưới máu cao.

- Ruột già:

+ Cơ chế hấp thu: khuếch tán thụ động.

+ Thời gian lưu dài, diện tích tiếp xúc nhỏ, lưu lượng máu ít, enzym tiêu hóa ít, bị chuyển hóa qua gan lần đầu => Hấp thu kém (trừ trực tràng).

b. Ưu nhược điểm của dùng thuốc qua đường uống

- Ưu điểm: An toàn và thuận tiện nhất. Kinh tế nhất.

- Nhược điểm:

+ Xuất hiện tác dụng chậm. Hấp thu khó dự đoán, không hoàn toàn. Phụ thuộc vào tuân thủ của BN.

+ Nguy cơ tương tác thuốc – thuốc, thuốc – thức ăn.

+ Một số dược chất bị phá hủy ở đường tiêu hóa. Hiệu ứng qua gan lần đầu.

+ Không phù hợp với dược chất có mùi khó chịu, khó nuốt, dễ kích ứng;

+ Không dùng được cho BN hôn mê, khó dùng cho trẻ em.

c. Các yếu tố ảnh hưởng đến hấp thu thuốc qua đường uống (3)

- Sự hòa tan và giải phóng dược chất (yếu tố thuộc về thuốc):

+ Dạng bào chế, kĩ thuật bào chế: dạng dung dịch, tiểu phân nhỏ…

+ Đặc tính lý hóa:

- **Sự hòa tan dược chất**. Vd: Hấp thu tetracyclin tại ruột non cần sự hòa tan dược chất trong mt acid tại dạ dày; dùng đồng thời với $NaHCO_3$ (đtrị loét dd) → Làm giảm hấp thu => Uống cách xa nhau (nên uống tetracyclin trước).
- **Vai trò của pKa của dược chất và pH tại vị trí hấp thu**. Vd: Ảnh hưởng của pH dạ dày đến mức độ hấp thu của strychnin.
- **Vai trò của hệ số phân bố lipid/nước**.
  - KS aminosid (rất thân nước), paraffin (rất thân dầu) → Không hấp thu qua đường tiêu hóa.
  - Ả/hưởng của hệ số pbố dầu nước đến hấp thu các thuốc ngủ barbiturat tại dạ dày (pKa gần như nhau): Thuốc có hệ số phân bố dầu/nước cao → Tỷ lệ hấp thu tại dạ dày cao.

- Các yếu tố sinh lý (yếu tố thuộc về người dùng thuốc):

+ Tốc độ tháo rỗng dạ dày: Tốc độ tống thức ăn từ dạ dày xuống ruột non.

- Quyết định tốc độ hấp thu, ít ảnh hưởng đến mức độ hấp thu (đa số thuốc sau khi uống hấp thu chủ yếu tại ruột => Thuốc lưu lại dạ dày lâu → Tốc độ hấp thu chậm).
- Thay đổi và phụ thuộc vào nhiều yếu tố: Lượng thức ăn, thành phần thức ăn (carbonhydrat > protid > lipid), thể trạng thức ăn (lỏng > rắn), tư thế ăn (đứng, ngồi > nằm), tình trạng tâm lý (stress lo âu → tăng rỗng, trầm cảm → chậm rỗng), thuốc (Propanthelin làm chậm tốc độ tháo rỗng dạ dày → Giảm tốc độ hấp thu của paracetamol so với liều đơn độc).

+ Nhu động ruột, lưu lượng máu đến ruột (tăng khi vđộng), t/gian lưu hợp lý → Tăng mức độ hấp thu

+ Vai trò của diện tích và tuần hoàn nơi hấp thu. So sánh dạ dày và ruột non.

+ Chuyển hóa lần đầu (bước 1): VK chí/CYP3A4 ruột/PgP gan → Giảm SKD. Vd: Propranolol td chẹn β giao cảm, được hấp thu 80% qua đường tiêu hóa nhưng bị chuyển hóa bước 1 → Liều dùng: IV 5mg, uống 160mg.

- Tương tác với thức ăn:

+ Ảnh hưởng của thức ăn:

- Tăng lưu lượng máu lách → Giảm chuyển hóa qua gan lần đầu → Tăng SKD.
- Giảm tốc độ tháo rỗng dạ dày → Giảm hấp thu của thuốc không bền trong acid dịch vị, tăng hấp thu của thuốc ít tan trong đường tiêu hóa.
- Tăng tiết mật → Tăng hấp thu thuốc thân dầu: vit tan/dầu => Uống trong hoặc ngay sau ăn.

+ Xu hướng ảnh hưởng: Tetracyllin và penicillin V bị giảm hoặc chậm hấp thu khi dùng cùng bữa ăn => Uống xa bữa ăn.

1.3. Qua đường đặt trực tràng.

- Đặc điểm

+ Hấp thu tốt, cơ chế khuếch tán thụ động.

+ Hệ tĩnh mạch 2/3 cuối không qua gan. Ít dịch → Nồng độ thuốc đậm đặc → Hấp thu nhanh.

+ Gây được tác dụng toàn thân: giảm đau, hạ sốt… (cũng có dạng tác dụng tại chỗ: trị táo bón, trĩ…).

- Ưu điểm:

+ 50% thuốc hấp thu trực tiếp vào tuần hoàn chung → Không bị chuyển hóa bước 1 ở gan. Không bị phá hủy bởi enzym đường tiêu hóa và pH dạ dày.

+ Thích hợp với BN bị nôn, bất tỉnh. Thích hợp với thuốc khó uống, mùi vị khó chịu.

- Hạn chế: Hấp thu không hoàn toàn, SKD thất thường; Dễ kích ứng tại chỗ niêm mạc trực tràng.

2. Hấp thu thuốc qua đường tiêm

2.1. Ưu nhược điểm

a. Ưu điểm:

- Tác dụng nhanh, liều nhỏ, SKD cao, không bị chuyển hóa bước 1 ở gan.

- Dùng được cho thuốc có mùi khó chịu, không tan/lipid (cấu trúc thành mạch máu lỏng lẻo hơn niêm mạc tiêu hóa), dễ bị phân hủy khi dùng đường uống.

- Dùng cho BN nôn, hôn mê.

b. Nhược điểm:

- Đòi hỏi điều kiện vô trùng, người có chuyên môn.

- Xâm nhập, không an toàn (shock, dị ứng, nhiễm trùng). Đắt tiền, gây đau.

2.2. Các hình thức đưa thuốc theo đường tiêm và đặc điểm

a. Tiêm – truyền tĩnh mạch

- Đặc điểm

+ Không có sự hấp thu → Nhanh chóng, toàn vẹn.

+ Dùng khi khẩn cấp.

+ Liều chính xác, kiểm soát được.

- Bất lợi: Quá liều; Huyết khối; Nhiễm khuẩn, HIV.

- Điều kiện tiêm tĩnh mạch

+ Thuốc phải đẳng trương, đồng tan với máu => Không tiêm hỗn dịch, dd dầu (nguy cơ tắc mạch), không tiêm dd ưu trương, chất gây hoại tử, gây tan máu.

+ Cần tiêm chậm 3 phút (tiêm nhanh gây tăng nồng độ thuốc đột ngột → H/tượng liều đầu-liều cuối).

- Nếu đưa lượng thuốc lớn vào cơ thể => Truyền tĩnh mạch. Truyền chậm tránh shock.

b. Tiêm bắp:

- Đường tiêm phổ biến. Hấp thu nhanh hơn đường uống, tiêm dưới da. Ít rủi ro hơn tiêm tĩnh mạch.

- Có thể tiêm thuốc có thể tích trung bình, thuốc dạng dầu, hỗn dịch.

- Phương thức vận chuyển là khuếch tán thụ động.

c. Tiêm dưới da:

- Hấp thu chậm hơn và đau hơn tiêm bắp, chỉ dùng được liều nhỏ.

- Thường dùng khi cần các thuốc kéo dài tác dụng: insulin, morphin…; Với các thuốc ít tan/nước.

- Ít gây tan huyết, tạo huyết khối hơn tiêm bắp.

Giải thích tại sao dùng đường tiêm bắp hấp thu tốt hơn đường tiêm dưới da?

Tốc độ hấp thu qua đường tiêm dưới da và tiêm bắp phụ thuộc vào độ tan của thuốc, nồng độ dd tiêm, vị trí tiêm (sự phân bố mao mạch và lưu lượng máu đến nơi tiêm).

Tiêm bắp	Tiêm dưới da
- Tiêm vào sâu lớp cơ. - Các mô xếp lỏng lẻo hơn, có hệ mạch máu lớn nuôi dưỡng, mao mạch nhiều → Diện tích tiếp xúc của mạng lưới mao mạch ở bắp thịt lớn hơn ở dưới da 4-6 lần. Khả năng thiết lập lại cân bằng về áp suất thẩm thấu ở bắp thịt nhanh hơn. - Ít sợi thần kinh hơn.	- Tiêm qua lớp da vào lớp mô dưới da - Các mô xếp dày sít nhau, có hệ thống mạch máu nhỏ li ti, ít → Diện tích tiếp xúc nhỏ hơn. Khả năng thiết lập lại cân bằng về áp suất thẩm thấu chậm hơn. - Ngọn sợi thần kinh nhiều → Tiêm đau → Co mạch => Hấp thu ít.

2.3. Các yếu tố ảnh hưởng đến tốc độ hấp thu của tiêm bắp, tiêm dưới da.

- Tốc độ tưới máu: Lớn → Hấp thu tốt.

- Khả năng kết tủa của dược chất tại nơi tiêm. Thuốc có bản chất acid dễ tủa, đau → Hấp thu chậm, thất thường (diazepam).

2.4. Các b/pháp làm giảm hấp thu để có t/d tại chỗ hoặc t/d kéo dài với tiêm bắp, tiêm dưới da

- Kết hợp với thuốc co mạch: Lidocain + adrenalin.

- Tạo phức, tạo ester để kéo dài tác dụng: Insulin -Zn- Protamin; Procain/benzathin penicillin.

- Thêm vào dd thuốc chất cao phân tử → Tăng độ nhớt, hạn chế sự khuếch tán của thuốc.

3. Hấp thu thuốc qua đường hô hấp

a. Đặc điểm

- Diện tích phế nang lớn. Kích thước tế bào biểu mô phế nang mỏng. Lưu lượng máu lớn: 5L/min (= cung lượng tim). Không tiếp xúc với dịch tiêu hóa và không bị chuyển hóa qua gan lần đầu. => Hấp thu nhanh, tốt, thích hợp với chất khí hoặc chất lỏng dễ bay hơi (thuốc mê), chất rắn cũng được hấp thu dưới dạng khí dung (aerosol). Tốc độ và mức độ hấp thu phụ thuộc chủ yếu vào k/thước tiểu phân.

- Cơ chế hấp thu: Khuếch tán thụ động.

b. Ưu điểm

- Dễ định liều. Tác dụng nhanh.

- Có thể sử dụng với mục đích tác dụng tại chỗ, giảm TDKMM.

c. Nhược điểm

- Phụ thuộc sự tuân thủ điều trị của BN.

- Hấp thu hạn chế ở BN có bệnh phổi.

d. Các dược chất dùng qua đường hô hấp

Với tác dụng toàn thân (mê)	Với tác dụng tại chỗ (hen)
Pentamidin Halothan Ergotamin Methoxyfluran Enfluran Isofluran Nitrogen oxid	Beclomethason Terbutalin Cromolyn Betaproterenol Albuterol Pirbuterol

4. Hấp thu qua da

- Da là hàng rào sinh lý cho phép hấp thu 1 số dược chất. Lớp biểu bì bị sừng hóa, không có hệ thống mao mạch, hàm lượng nước thấp… là hàng rào hạn chế sự hấp thu qua da. Thuốc hầu như không được hấp thu mà chỉ 1 lượng không đáng kể đi qua da rồi được hấp thu. Khi tổn thương mất lớp hàng rào bảo vệ, khả năng hấp thu tăng lên rất nhiều có thể gây ngộ độc.

- Cơ chế hấp thu: Khuếch tán thụ động. Đặc tính lý hóa của dược chất, bản chất tá dược, tình trạng da ảnh hưởng đến hấp thu.

- Tác dụng của thuốc khi hấp thu qua da: Nông → Sâu → Tác dụng toàn thân.

+ Ngoài da: Mỡ, cao dán, cồn xoa bóp.

+ Nông tại chỗ: Thuốc sát khuẩn, thuốc kháng sinh, kháng nấm.

+ Tới lớp bì: Tinh dầu, salycilat, hormon.

+ Tác dụng toàn thân: Nitroglycerin (nitriderm), scopolamine, estradiol (estraderm), fentanyl, nicotin => Hệ trị liệu qua da giúp dược chất đạt nồng độ điều trị và duy trì tác dụng trong nhiều giờ.

- Ưu điểm của hấp thu qua da với tác dụng toàn thân:

+ Tránh được chuyển hóa qua gan lần đầu.

+ Tránh được hiện tượng "đáy – đỉnh", nhanh chóng tạo ra tác dụng, duy trì tác dụng.

+ Giảm sự sai khác về hấp thu giữa các cá thể. Cải thiện tuân thủ điều trị.

- Nhược điểm của hấp thu qua da: Gây dị ứng, kích ứng tại chỗ.

Test

1. Đặc điểm hấp thu thuốc tại dạ dày….

2. Đặc điểm hấp thu thuốc tại ruột non….

3. Các chất chẹn bơm proton (omeprazol) cần bao màng kháng acid vì………

4. Khi sử dụng các chất giảm tiết acid dịch vị với các thuốc như sắt, griseofulvin… thì sẽ có hiện tượng….

II. Các thông số dược động học đặc trưng cho quá trình hấp thu

1. Diện tích dưới đường cong (AUC: Area Under the Curve)

- Là diện tích nằm dưới đường cong của đồ thị biểu diễn sự biến thiên nồng độ thuốc trong huyết tương theo thời gian.

- Tính AUC: Theo qui tắc hình thang/theo phương trình tích phân.

- Ý nghĩa AUC:

+ Cho biết lượng thuốc được hấp thu vào cơ thể sau những khoảng thời gian nhất định.

+ Tính sinh khả dụng của thuốc.

2. Sinh khả dụng (Bioavailability – Fraction of the dose [F])

- Là tỉ lệ thuốc xâm nhập vào vòng tuần hoàn chung của cơ thể ở dạng còn hoạt tính so với liều dùng. SKD đo lường mức độ và tốc độ hấp thu của hoạt chất ở dạng còn hoạt tính vào tuần hoàn chung so với liều đã dùng. Công thức: $\mathbf{F = \frac{AUC}{D}.Cl}$

- Các thông số đặc trưng của SKD:

+ AUC: Đại diện cho mức độ hấp thu.

+ Tmax: Đại diện cho tốc độ hấp thu.

+ Cmax: Đại diện cho mức độ và tốc độ hấp thu.

- Phân loại:

+ SKD tuyệt đối là tỷ lệ giữa SKD của đường dùng khác so với SKD đường IV của cùng 1 thuốc.

$$F = \frac{AUC_{oral}}{AUC_{IV}} x \frac{Dose_{IV}}{Dose_{oral}}$$

+ SKD tương đối là tỷ lệ giữa 2 giá trị SKD của 2 dạng bào chế khác nhau của cùng 1 thuốc theo đường uống.

$$F = \frac{AUC_{forme1}}{AUC_{forme2}} x\, 100$$

- Ý nghĩa của SKD:

+ SKD tuyệt đối: Cho biết khả năng vào máu của 1 chế phẩm khi dùng ngoài đường tĩnh mạch, để:

- Lựa chọn đường dùng: SKD>80% => Thuốc tương tự đường IV => Chỉ tiêm IV khi không uống được. Vd: Kháng sinh nhóm quinolon có SKD >80%.
- Lựa chọn chế phẩm: Vd ampicilin SKD 30-50%, amoxicillin SKD 60-90% => BN viêm phổi, BN loét dạ dày, ưu tiên? (hiện nay amox kháng ít hơn ampi).

+ SKD tương đối: Cho biết khả năng thay thế nhau trong điều trị (tương đương sinh học).

- Khi cả 3 thông số đặc trưng AUC, Cmax, Tmax của thuốc thử và thuốc đối chứng (biệt dược của nhà phát minh) nằm trong phạm vi cho phép 80-125%.
- Là phép thử bắt buộc để xin cấp phép lưu hành thuốc generic.

- Các yếu tố ảnh hưởng đến SKD của thuốc:

+ Đặc tính của thuốc: kích thước phân tử, hệ số phân bố dầu nước, pKa, dạng bào chế….

+ Độ bền vững của thuốc ở đường tiêu hóa (dịch, pH, enzym tiêu hóa), chuyển hóa bước 1…

+ Các yếu tố khác:

- Tương tác thuốc: Tương tác thuốc – thuốc, thuốc – thức ăn có thể làm tăng hoặc giảm SKD.
- Trạng thái tâm lý và bệnh lý: Lo lắng, sợ hãi hoặc BN bị loét dạ dày-tá tràng, suy giáp hoặc cường giáp… đều ảnh hưởng đến khả năng hấp thu của thuốc qua đường tiêu hóa → Ảh SKD.
- Tư thế uống thuốc: Liên quan đến tốc độ di chuyển thuốc qua các đoạn khác nhau của ống tiêu hóa. Thuốc di chuyển càng thuận lợi thì khả năng hấp thu càng cao → SKD càng cao.